

Механизмы ишемического повреждения при коронарной болезни сердца

(обзор литературы)

Е.В.Константинова

Российский государственный медицинский университет, кафедра факультетской терапии им. акад. А.И.Нестерова лечебного факультета, Москва (зав. кафедрой – проф. Н.А.Шостак)

Основой развития ишемической болезни сердца является атеросклероз коронарных артерий – системный процесс, имеющий особенные черты в различных сосудистых бассейнах. Лучшее понимание этих особенностей может оказать помощь в профилактике и лечении атеросклероза и его осложнений. Установлено, что возникновение острого коронарного синдрома в большинстве случаев происходит из-за повреждения эксцентрически расположенной бляшки в коронарной артерии, которая может не визуализироваться при коронароангиографии. В то же время у больного стенокардией чаще выявляются концентрические гемодинамически значимые стенозы. Как показывают секционные и прижизненные внутрисосудистые ультразвуковые исследования последних лет, на переход атеросклероза в атеротромбоз оказывает существенное влияние состав бляшки, в частности, наличие в ней большого липидного ядра, тонкой покрышки, активного воспаления. Как показали недавно завершённые исследования по изучению взаимосвязи атеросклеротического поражения в различных сосудах, у больных с осложнённым коронарным атеросклерозом гораздо чаще, чем в популяции, в сонных и бедренных артериях обнаруживаются нестабильные атеросклеротические бляшки с липидным ядром.

Ключевые слова: атеросклероз, морфологические особенности, коронарные артерии

Mechanisms of ischemic damage during coronary heart disease

(literature review)

E.V.Konstantinova

Russian State Medical University, Department of Facultative Therapy named after Acad. A.I.Nesterov of Medical Faculty, Moscow (Head of the Department – Prof. N.A.Shostak)

The basis for the development of coronary heart disease is atherosclerosis of coronary arteries – a systematic process that has particular features in different vascular pools. Better understanding of the nature and reasons for artery-related differences in atherosclerosis expression in different arteries are important in prevention and treatment of atherosclerosis and its complications. Most acute coronary syndromes cases appear to arise from non-flow-limiting lesions, mildly stenotic, and therefore are not detectable by angiography. Postmortem and intravascular ultrasound studies have demonstrated the greater lipid core, thinner fibrous cap, and a high density of inflammatory cells in complex ruptured plaques. The higher prevalence of lipid core plaques in all arteries in patients with severe coronary atherosclerosis indicates a systemically more vulnerable expression of carotid and femoral atherosclerosis in these individuals.

Key words: atherosclerosis, morphological features, coronary arteries

Атеросклероз – это системный процесс, развитие которого можно наблюдать во многих сосудистых бассейнах, что обусловлено существованием единых факторов риска его развития, схожестью строения артериальной

стенки, общими механизмами развития атеротромботического поражения. В то же время имеются морфологические особенности атеросклеротических бляшек различной локализации, отличаются темпы прогрессирования и степень подверженности атеросклеротическому повреждению артерий различных сосудистых бассейнов. На темпы прогрессирования атеросклероза могут оказывать влияние различия в структуре и функции соответствующих органических артерий, генетические и другие факторы [1, 2]. Даже общеизвестные факторы риска острых атеротромботических событий оказывают своё преимущественное действие в различных артериальных бассейнах. Например, для прогрес-

Для корреспонденции:

Константинова Екатерина Владимировна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской терапии им. акад. А.И.Нестерова лечебного факультета Российского государственного медицинского университета

Адрес: 119049, Москва, Ленинский пр-т, 8, корп. 8

Телефон: (495) 236-9661, 236-9920

E-mail: katekons@mail.ru

Статья поступила 04.05.2009 г., принята к печати 10.06.2009 г.

сирования ишемической болезни сердца (ИБС) наиболее важна роль дислипидемии и гиперлипидемии, для развития нарушения мозгового кровообращения – артериальной гипертонии, а для манифестации облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей – курения и сахарного диабета [3, 4].

Наиболее подвержены развитию атеросклероза аорта, коронарные артерии, брахиоцефальные и подвздошные артерии. Можно заметить, что по сравнению с артериями других органов указанные артерии имеют выраженную склонность к гиперплазии интимы, которая максимально выражена в артериях сердца. Причем преобладание интимы над медией может наблюдаться с самого раннего возраста. Так, при исследовании коронарных артерий у детей первого года жизни гиперплазия интимы отмечена в 75% случаев, чаще у мальчиков, чем у девочек. Причем у детей и взрослых, проживающих в Москве, выраженность гиперплазии интимы коронарных сосудов сильнее, чем у населения других городов [5, 6]. По данным В.С.Жданова с соавт. [7], у 50% молодых мужчин 20–39 лет толщина интимы превышает толщину меди более чем в 2 раза. Аналогичные данные были получены в 2007 г. S.Dalager et al. [8]. Результаты данного морфологического исследования также продемонстрировали, что по сравнению с другими артериями интима коронарных артерий более диффузно утолщена, несмотря на то что большинство описанных в работе образцов не содержало бляшек или ксантомных клеток. В этой же работе было показано, что возникновение, скорость развития и фенотипическая экспрессия атеросклеротических бляшек зависят от места их локализации в артерии и от того, какой сосудистый бассейн поражен. Ещё одним результатом явилась констатация отсутствия качественных различий в структуре атеросклеротического повреждения коронарных артерий у мужчин и женщин, однако у мужчин развитие коронарного атеросклероза встречалось чаще.

Преимущественная локализация и морфологические отличия атеросклеротического процесса, по-видимому, могут быть связаны со структурными особенностями артериальной стенки, в том числе наследственными. Так, ангиографические исследования демонстрируют большое сходство топографического строения коронарных сосудов у близких родственников [9]. Результаты генеалогических исследований приводят к выводу о наследственном предрасположении не только к атеросклерозу как таковому, но и к его преимущественной локализации – по их результатам, например, прослеживается большая распространенность коронарной патологии среди родственников больных инфарктом миокарда [10].

Ещё одним примером значимой роли наследственных факторов в развитии коронарного атеротромбоза является наблюдение за монозиготными близнецами: при смерти от инфаркта миокарда одного из них риск смерти по этой причине оставшегося в живых составляет 8,1 для мужчин и 15,0 для женщин [11].

Как было показано выше, гиперлипидемия является самым распространенным фактором риска у пациентов с коронарным атеросклерозом. Более 50% больных с ангиографически документированной ишемической болезнью сердца в возрасте до 60 лет имеют семейное нарушение метаболизма липопротеинов [12]. Эта связь более выражена у молодых больных и ослабевает с возрастом.

Семейная гиперхолестеринемия является самой частой причиной раннего развития ИБС вследствие дефекта отдельного гена [13]. Клинический фенотип семейной гиперхолестеринемии характеризуется повышенными уровнями общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), сухожильными ксантомами и ранним появлением ИБС. Тип наследования заболевания аутосомно-доминантный. В 70-е годы прошлого столетия было установлено, что развитие семейной гиперхолестеринемии обусловлено дефицитом рецепторов для липопротеинов низкой плотности. Пациенты-гетерозиготы продуцируют половину нормального количества рецепторов для ЛПНП, и количество частиц ЛПНП в плазме крови у них повышено в среднем в 2,5 раза.

Популяционные исследования показали также, что повышение уровня триглицеридов является независимым фактором риска развития ИБС как у мужчин, так и у женщин [14]. Патологические последствия гипертриглицеридемии включают повышенный захват макрофагами липопротеинов, богатых триглицеридами, увеличенный синтез протромботических факторов и преобладание проатерогенных малых плотных частиц липопротеинов низкой плотности [14].

Атеросклеротические бляшки по характеру нарушений геометрии просвета сосуда подразделяют на концентрические, вызывающие фиксированную степень стеноза коронарной артерии, и эксцентрические, при которых степень стенозирования может варьировать. В то время как у больных со стабильной стенокардией напряжения не менее, чем в 40–50% случаев можно обнаружить стенозирование коронарной артерии на 70% и больше их просвета [15], к развитию острого коронарного синдрома чаще приводят эксцентрические стенозы. Поэтому тяжесть сосудистого стеноза по данным ангиографических исследований может

Таблица. Классификация атеросклеротических поражений

Тип	Название	Характеристика
0	Нормальная интима или утолщение интимы	Нет ксантомных клеток
I	Поражение ксантомных клеток (интимальная ксантома)	Одиночные изолированные ксантомные клетки
II	То же самое	Слои ксантомных клеток
III	Промежуточное поражение (патологическое утолщение интимы)	Скопления внеклеточных липидов с отсутствием или с небольшим количеством кристаллов холестерина
IV	Бляшка с липидным ядром (атерома с фиброзной покрышкой)	Внеклеточное липидное ядро, также называемое некротическим ядром
V	То же самое	+ фиброз
VI	Осложненная бляшка	Дефект поверхности, гематома или тромбоз
VII	Обызвествленная бляшка (фиброкальцифицированная бляшка)	> 50% области бляшки обызвествлено
VIII	Фиброзная бляшка (фиброкальцифицированная бляшка)	Фиброзная бляшка без липидного ядра
IX	Хроническая окклюзия (тотальная окклюзия)	Хронически суженные артерии

не соответствовать вероятности развития тромботической окклюзии: даже выраженный атеросклероз коронарных сосудов может не сопровождаться развитием инфаркта миокарда и оставаться стабильным длительное время, а полная тромботическая окклюзия может развиться на участке с минимально выраженным атеросклеротическим повреждением [16–18].

Такая закономерность может быть связана с тем, что на характер и скорость повреждения бляшки и перехода атеросклероза в атеротромбоз может также оказывать влияние и качественный состав бляшки [19]. Во всем мире широко используется предложенная Американской Ассоциацией Сердца (American Heart Association) классификация атеросклероза [20–22]. Ее обсуждение [23] и дальнейшее совершенствование [24] привели к широкому использованию для описания атеросклероза, особенно при морфологических исследованиях (таблица).

В реальной клинической практике по-прежнему широко используются термины «фиброзная бляшка» и «бляшка с липидным ядром». В бляшке с липидным ядром выделяют участок, выступающий в просвет сосуда, – покрышку и противоположный, граничащий с сосудистой стенкой участок – основание бляшки. Сегменты покрышки бляшки, переходящие на неизмененную стенку артерий, называются плечевой областью бляшки.

К возникновению острого коронарного синдрома чаще приводит разрыв богатой липидами (нестабильной) атеросклеротической бляшки, расположенной эксцентрично в коронарной артерии. Разрыв бляшки в коронарной артерии обычно происходит в самом слабом месте (плечевой участок), в котором покрышка наиболее тонкая и больше всего выражена инфильтрация воспалительными клетками [25]. Кроме того, плечевые области покрышки бляшки в наибольшей степени подвергаются нагрузке при спазме и дилатации артерии. После разрыва бляшки высокотромбогенное содержание ее сердцевины взаимодействует с клетками крови и свертывающей системой, что приводит к окклюзии сосуда и последующему формированию ишемии дистальнее места окклюзии [26].

Доказательствами того, что причиной развивающегося инфаркта миокарда является тромбоз коронарной артерии, возникающий, как правило, на месте имеющейся атеросклеротической бляшки с поврежденной поверхностью, послужили исследования английских морфологов M.J.Davies и A.Thomas [27]. Имеются сведения о наличии внутрикоронарного тромбоза при нестабильной стенокардии в исследовании E.Falk [28], опубликованном в 1985 г.

Последние годы все чаще используется термин «нестабильная атеросклеротическая бляшка», именно такие бляшки в большинстве случаев являются причиной развития острого коронарного синдрома [29]. Отличительными чертами нестабильной бляшки является большое липидное ядро, занимающее ее значительный объем, и тонкая непрочная покрышка. В нестабильной бляшке в большей степени, чем в стабильной бляшке, обнаруживаются признаки воспаления. Воспалительные реакции дополнительно ослабляют структуру бляшки, в частности, за счет выделения воспалительными клетками ферментов, снижающих механическую прочность покрышки, – металлопротеиназ, желатиназ, коллаген-

наз, стромолизина и др. Нестабильная бляшка обильно инфильтрирована макрофагами, тучными клетками, тканевым фактором [29].

При анализе летальных исходов от тромбоза коронарных артерий установлено, что только в 25% случаев тромбоз над атеросклеротической бляшкой связан с эрозией эндотелия её покрышки, а в остальных (большинстве случаев) – с разрывом бляшки. Имеются литературные данные, что эрозии эндотелия покрышки бляшки как причина острого коронарного синдрома относительно чаще встречаются у женщин [10, 30, 31].

Из результатов морфологических исследований видно, что степень стенозирования в коронарной артерии является важным фактором, определяющим механизм повреждения бляшек. Установлено, что у 81% больных, умерших от тромбоза, развившегося в месте эрозированного эндотелия, были гемодинамически значимые стенозы (> 60%) [30]. С другой стороны, среди лиц, умерших от тромбоза коронарной артерии, развившегося на месте лопнувшей бляшки или изъязвленного поражения, больше половины (60%) имели гемодинамически незначимые (<60%) стенозы в коронарных артериях [30].

В наиболее проксимальных участках коронарных артерий встречаются самые концентрические по характеру изменения [8].

При анализе преимущественного атеросклеротического повреждения коронарных артерий показано, что наиболее выраженные изменения выявляются в нисходящей ветви левой коронарной артерии. Относительно реже поражаются огибающая ветвь левой артерии и правая коронарная артерия.

S.Dalager et al. проанализировали аутопсийный материал (коронарные, сонные и бедренные артерии) 100 человек в возрасте от 20 до 82 лет, включая 70 мужчин, из которых 27 человек умерли от коронарного атеросклероза. Распространенность атеросклеротических бляшек в коронарных артериях была наибольшей по сравнению с другими сосудистыми бассейнами (левая – 52%; правая – 43%), причем бляшки с липидным ядром встречались значительно чаще, чем фиброзные бляшки. В правой коронарной артерии фиброзные бляшки (тип VIII) встречались чаще (42%) по сравнению с 36% в левой коронарной артерии. Повреждения с ксантомными клетками и промежуточные повреждения были редкими (9% в обеих артериях) [8].

По данным исследования, проведенного в Институте сердечно-сосудистой хирургии РАМН им. А.Н.Бакулева, при сравнении степени поражения коронарного русла наиболее часто атеросклероз поражает переднюю межжелудочковую ветвь левой коронарной артерии. На втором месте по частоте – огибающая ветвь левой коронарной артерии, за ней – правая коронарная артерия. Не более чем в 20% случаев отмечается поражение ствола левой коронарной артерии и ещё более редко – диагональной ветви левой коронарной артерии [32].

Когда атеросклероз коронарной артерии переходит в атеротромбоз и дистальнее места окклюзии возникает ишемия, может развиваться ишемический некроз участка миокарда – инфаркт миокарда. Размер и локализация инфаркта миокарда определяются многими факторами, но один из наибо-

лее важных – место коронарной окклюзии. При прочих равных условиях чем проксимальнее окклюзия, тем больше область поражения, тем обширней некроз миокарда. Кроме того, при переднем инфаркте миокарда объем поражения левого желудочка больше, чем при нижнем (диафрагмальном). Это, в частности, обусловлено тем, что у передней нисходящей артерии большая область кровоснабжения, чем у правой коронарной артерии. Особенно обширный инфаркт развивается, если тромбоз передней нисходящей артерии происходит проксимальнее отхождения первой крупной ветви, а тромбоз ствола левой коронарной артерии, как правило, не совместим с жизнью [29].

Вероятно, высокая заболеваемость и смертность от инфаркта миокарда связаны с тем, что проксимальные участки коронарных артерий расположены в промежутке между эластическими и мышечными типами артериальной стенки [33] и уже в раннем возрасте в этих артериальных сегментах наблюдаются повреждения с ксантомными клетками и бляшки с липидным ядром [5, 6].

Имеются данные о более высокой встречаемости фиброзных атеросклеротических бляшек в правой коронарной артерии по сравнению с левой коронарной артерией [8].

Интересным представляются данные, что у людей, внезапно умерших вне стационара из-за острой коронарной патологии, чаще наблюдается атеросклеротическое поражение правой коронарной артерии [34]. Это можно объяснить тем, что поражение правой коронарной артерии может обуславливать повышение риска бради-асистолической остановки сердца, так как именно правая коронарная артерия кровоснабжает синусовый и атриовентрикулярный узел проводящей системы сердца. В судебных материалах отражено, что случаи коронарогенных смертей почти неизменно были внезапными и происходили за пределами больницы [34].

По данным патологоанатомических исследований, у людей, умерших от коронарных причин, атеросклеротические бляшки были распространены не только в коронарных артериях, но также и в других сосудах, что свидетельствует о влиянии поражения одного сосудистого бассейна на поражение другого. Это особенно четко видно на примере бедренных артерий и сонных артерий [35]. Описана достоверная связь между заболеваниями периферических артерий и коронарной смертью, а также имеются данные, что у людей, умерших от коронарогенных причин, бляшки с липидным ядром значительно более распространены во всех артериях, но в большей степени в сонных артериях [8]. Это означает, что наличие насыщенных липидами бляшек обеспечивает высокий риск развития осложнений атеросклероза и его мультифокальность [19, 36]. Возможно, что у некоторых людей, восприимчивых к атеросклерозу, фенотипически обусловлено наличие насыщенных липидами бляшек.

Таким образом, возникновение, структура и фенотипическая экспрессия атеросклеротического повреждения могут иметь отличия в различных сосудистых бассейнах; в данном обзоре были суммированы его особенности в коронарных артериях. Лучшее понимание природы и причины этих различий может оказать помощь в профилактике и лечении атеросклероза и его осложнений.

Литература

1. Скворцова В.И., Кольцова Е.А., Константинова Е.В., Шурдумова М.Х. Атеротромбоз каротидных и коронарных сосудов: особенности реализации ишемического повреждения // Журн. неврол. и психиатр. Инсульт. Приложение к журналу. – 2007. – №20. – С.3–10.
2. Скворцова В.И., Константинова Е.В., Шурдумова М.Х., Кольцова Е.А. Особенности атеросклеротического поражения в различных сосудистых бассейнах // Клиницист. – 2008. – №4. – С.7–10.
3. Kannel W.B. Risk factors for atherosclerotic cardiovascular outcomes in different arterial territories // J. Cardiovasc. Risk. – 1994. – №1. – P.333–339.
4. Kannel W.B., Wolf P.A. Peripheral and cerebral atherothrombosis and cardiovascular events in different vascular territories: insights from the Framingham Study // Curr. Atheroscler. Rep. – 2006. – V.8. – P.317–323.
5. Воронова О.В., Жданов В.С., Аргунов В.А. и др. 40-летнее изучение атеросклероза аорты и коронарных артерий у мужчин Якутска // Арх. пат. – 2006. – №1. – С.6–10.
6. Жданов В.С. Роль гиперплазии интимы артерий в атерогенезе у человека // Арх. пат. – 1998. – №6. – С.89–93.
7. Саввинова В.Д., Жданов В.С., Галахов И.П. Эволюция атеросклероза аорты и коронарных артерий у практически здоровых мужчин г. Москвы // Кардиология. – 2005. – №45 (5). – С.14–18.
8. Dalager S., Paaske W.P., Kristensen I.B., Laurberg J.M., Falk E. Artery-related differences in atherosclerosis expression. Implications for atherogenesis and dynamics in intima-media thickness // Stroke. – 2007. – №38 (8). – P. 2698–2705.
9. Kagan A.R., Sternby N.H., Uemura K. et al. Atherosclerosis of the aorta and coronary arteries in five towns // Bull. World Health Organ. – 1976. – V.53. – P.485–645.
10. Davies V.J., Bland J.M., Hangartner J.R.W. et al. Factors influencing the presence or absence of acute coronary thrombi in sudden ischemic death // Eur. Heart J. – 1989. – V.10 – P.203–208.
11. Marenberg M.E., Risch N., Berkman L.F. et al. Genetic susceptibility to death from coronary heart disease in a study twins // New Engl. J. Med. – 1994. – V.330. – P.1041–1046.
12. Genest J.J., Martin-Munley S.S., McNamara J.R. et al. Familial lipoprotein disorders inpatients with premature coronary artery disease // Circulation. – 1992. – V.85. – P.2025–2033.
13. Civeira F. International Panel on Management of Familial Hypercholesterolemia. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia // Atherosclerosis. – 2004. – V.173. – P.55–68.
14. Hokanson J.F., Austin M.A. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol: a meta-analysis of population-based prospective studies // J. Cardiovasc. Risk. – 1996. – V.3. – P.213–219.
15. Hangartner J.R.W., Charleston A.J., Davies M.J. et al. Morphological characteristics of clinically significant coronary artery stenosis in stable angina // Br. Heart J. – 1986. – V.56. – P.501–508.
16. Moise A., Theroux P., Taeymans Y. et al. Unstable angina and progression of coronary atherosclerosis // New Engl. J. Med. – 1983. – V.309. – P.685–689.
17. Little W.C., Constantinescu M., Applegate R.J. Can coronary arteriography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-moderate coronary artery disease? // Circulation. – 1988. – V.78. – P.1157–1166.
18. Hackett D., Davies G., Maseri A. Pre-existing coronary stenoses in patients with myocardial infarction are not necessary severe // Eur. Heart J. – 1988. – V.9. – P.1317–1323.
19. Falk E. Pathogenesis of atherosclerosis // J. Am. Coll. Cardiol. – 2006. – V.47. – P.7–12.
20. Sary H.C., Blankenhorn D.H., Chandler A.B. et al. A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis-prone regions: a report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association // Circulation. – 1992. – V.85. – P.391–405.

21. Stary H.C., Chandler A.B., Glagov S. et al. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis: a report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association // *Circulation*. – 1994. – V.89. – P.2462–2478.
22. Stary H.C., Chandler A.B., Dinsmore R.E. et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis: a report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association // *Circulation*. – 1995. – V.92. – P.1355–1374.
23. Virmani R., Kolodgie F.D., Burke A.P., Farb A., Schwartz S.M. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions // *Arterioscler. Thromb. Vase Biol.* – 2000. – V.20. – P.1262–1275.
24. Stary H.C. Natural history and histological classification of atherosclerotic lesions: an update // *Arterioscler. Thromb. Vase Biol.* – 2000. – V.20. – P.1177–1178.
25. Van der Wal A.C., Becker A.E., van der Loos C.M. et al. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology // *Circulation*. – 1994. – V.89. – P.36–44.
26. Fuster V. Epidemic of cardiovascular disease and stroke: the three main challenges: presented at the 71st scientific sessions of the American Heart Association. Dallas, Texas // *Circulation*. – 1999. – V.99. – P.1132–1137.
27. Davies M.J., Thomas A. Thrombosis and coronary-artery lesions in sudden cardiac ischemic death // *New Engl. J. Med.* – 1984. – V.310. – P.1137–1140.
28. Falk E. Plaque rupture with severe pre-existing stenosis precipitating coronary thrombosis // *Br. Heart J.* – 1983. – V.50. – P.127–334.
29. Руда М.Я. Инфаркт миокарда (острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST). – В кн.: Руководство по атеросклерозу и ишемической болезни сердца. – М.: Медиа Медика, 2007. – С.626–725.
30. Davies M.J. A macro and micro view of coronary view of coronary vascular insult in ischemic heart disease // *Circulation*. – 1990. – V.8. – P.38–46.
31. Farb A., Burke A.P., Tang A.L. et al. Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core. A frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death // *Circulation*. – 1996. – V.93. – P.1354–1363.
32. Бусленко Н.С. Ишемическая болезнь сердца – этиология, патогенез. – В кн.: Лекции по кардиологии. Т.2. – М.: Издательство НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН. – 2001. – С.7–54.
33. Janzen J. The microscopic transitional zone between elastic and muscular arteries // *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.* – 2004. – V.97. – P.909–914.
34. Mikkelsson J., Eskola M., Nikus K. et al. Fatality of myocardial infarction in relation to the coronary anatomy: role of culprit lesion location // *Ann. Med.* – 2004. – V.36. – P.474–479.
35. Criqui M.H., Longner R.D., Fronck A. et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease // *New Engl. J. Med.* – 1992. – V.326. – P.381–386.
36. Davies M.J., Richardson P.D., Woolf N., Katz D.R., Mann J. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophage, and smooth muscle cell content // *Br. Heart J.* – 1993. – V.69. – P.377–381.